

Modifications plasmatiques chez des malades atteints de néoplasie pharyngo-larynx

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Mme Odette CLARK-MAHUET

de

Paris

Thèse N° 2607

GENÈVE
Editions Médecine et Hygiène
1962

2958

Modifications plasmatiques chez des malades atteints de néoplasie pharyngo-larynx

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Mme Odette CLARK-MAHUET

de

Paris



Thèse N° 2607

GENÈVE
Editions Médecine et Hygiène
1962

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur A. Montandon, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 19 novembre 1958.

Le doyen: Robert Montant

Thèse N° 2607



Je tiens à remercier vivement Monsieur le Professeur A. Montandon, directeur de la Clinique oto-rhino-laryngologique de l'Hôpital cantonal de Genève, ainsi que le Docteur Sanz, directeur du Laboratoire central de l'Hôpital pour leurs très utiles conseils. Toute ma gratitude va également au Docteur Rauch, Chef de clinique, qui a inspiré et dirigé cette thèse, ainsi qu'au Docteur Tarab.

TABLE DES MATIERES

	Pages
I. INTRODUCTION	7
II. L'ELECTROPHORESE	8
a) Considérations biochimiques	8
b) Considérations physiologiques	11
c) Considérations cliniques	12
III. CAS CLINIQUES	17
IV. CONCLUSIONS	29
V. BIBLIOGRAPHIE	31

I. INTRODUCTION

Dans ce travail, nous nous sommes attachés à étudier, chez des malades atteints de néoplasies de la cavité buccale et surtout du larynx et de l'hypopharynx, les modifications plasmatiques: variations de la vitesse de sédimentation et du nombre de leucocytes et d'hématies lors de l'évolution du processus cancéreux ainsi que l'effet des rayons X sur l'état sanguin. Mais, c'est surtout l'électrophorèse qui nous a retenus, particulièrement l'électrophorèse plasmaticque qui renseigne sur les altérations du taux des diverses fractions protidiques sanguines et aussi l'électrophorèse du liquide céphalo-rachidien pratiquée dans les cas où il était nécessaire d'exclure une atteinte méningée ou encéphalique.

Des études sur l'électrophorèse dans de nombreuses affections ont été faites, en particulier lors de maladies du foie et de la nutrition, du rein et du système cardio-vasculaire, des affections endocriniennes, métaboliques avec des résultats intéressants. La tuberculose, la maladie de Hodgkin et le myélome multiple retinrent aussi l'attention. A notre connaissance, les néoplasies de la gorge et de la cavité buccale n'ont pas été étudiées de façon semblable. Les résultats électrophorétiques chez ces malades ne sont certes pas spécifiques: l'infection et la dénutrition, souvent présentes, modifient l'état humoral.

Nous allons rappeler, ici, les principes biochimiques et physiologiques et les récentes données cliniques au sujet de l'électrophorèse, particulièrement de l'électrophorèse sur papier telle qu'elle est pratiquée au Laboratoire central de l'Hôpital cantonal de Genève. Nous exposerons ensuite nos cas et les conclusions qui en découlent.

II. L'ELECTROPHORESE

a) Considérations biochimiques

Les facteurs influençant la migration d'un ion en solution, sous l'influence d'un champ électrique, se résument en 3 classes (d'après Block, Durrum, Zweig):

- 1) Les caractéristiques de l'ion : sa charge électrique, ses dimensions, sa forme, ses tendances à la dissociation et enfin son comportement amphorétique.
- 2) Le milieu dans lequel se trouve l'ion : sa concentration électrolytique, sa force ionique, ses propriétés diélectriques et chimiques, son pH, sa température, sa viscosité et la présence de molécules non polaires pouvant influencer la viscosité ou la propriété diélectriques de l'électrolyte en formant des complexes chargés.
- 3) Les caractères du champ : son intensité, sa pureté et sa distribution le long du trajet de migration de l'ion.

Pour qu'une particule émigre, il faut qu'elle possède une charge. On peut obtenir des particules chargées en les dissociant (dissociation électrolytique en acide et base, par exemple). D'autres méthodes peuvent être employées : polarisation, formation de paires d'ions, réactions chimiques spécifiques et liaison à l'hydrogène.

Dans un milieu très dilué, la force F exercée sur une particule par un champ électrique est donnée par la formule :

$$\text{I) } F = XQ \quad \text{ou } X = \text{le produit du champ électrique}$$
$$Q = \text{la charge nette}$$

Une particule qui se meut dans un champ constant en milieu visqueux atteint une vitesse constante à cause de la friction F' qui tend à s'opposer au mouvement et qui augmente proportionnellement avec le mouvement. Cet effet de friction dépend de la loi de Stokes (pour une sphère) :

$$\text{II) } \frac{F'}{V} = 6 \pi \eta r \quad \text{ou } V : \text{vitesse de la particule}$$

η : viscosité
 r : rayon de la sphère

Pour une particule sphérique isolée obéissant à la loi de Stokes dans l'état d'équilibre, $F = F'$, d'où

$$\text{III) } XQ = 6 \pi \eta r V$$

La mobilité électrolytique $U = V$ mesurée sous des conditions standards; par une unité de champ X exprimée en volts par cm, ou

$$\text{IV) } U = \frac{V}{X}$$

$$\text{V) } U = \frac{Q}{6 \pi \eta r}$$

En pratique, interviennent des sels, des solutions tampons, des interactions entre les ions qui doivent être pris en considération.

Afin d'expliquer l'électrophorèse sur papier, Durrum a fait construire un appareil fort simple qui consiste en 2 cuves de verre dans lesquelles plongent des électrodes de graphite. Une bande de papier-buvard relie les 2 cuves en plongeant dans la solution contenue dans les récipients. Avec un appareil aussi rudimentaire, Durrum a réussi à séparer des acides-aminés. Toutes les méthodes employées actuellement pour l'électrophorèse sur papier ne sont que des perfectionnements de cet appareil. Lederer a tenté de clarifier la terminologie ayant rapport à l'électrophorèse : Par ionophorèse, on entend les mouvements d'ions relativement petits dans un champ électrique, alors que par électrophorèse, il est question d'ions relativement gros. L'électrophorèse de zone, terme introduit par Tiselius et Flodin, indique qu'une mince zone de matériel est fractionnée en composantes de différentes mobilités électriques; l'électrophorèse sur papier est une séparation sur papier-filtre; l'agarophorèse est une séparation sur milieu d'agar.

La concentration des protéines plasmatiques et les proportions des diverses fractions varient d'une espèce à l'autre mais sont relativement constantes chez des individus sains appartenant à la même espèce. Par précipitation au moyen de sels, les globulines sériques peuvent être séparées en 2 fractions; l'euglobuline et la pseudo-globuline, alors que par l'électrophorèse, on obtient des α , α_2 , β , γ globulines. Les fractions les plus rapides sont les albumines, puis les globulines α , α_2 , β , le fibrinogène et enfin les γ -globulines. Il est certain que l'électrophorèse donne le résultat le plus correct, ce procédé comportant une solution tampon faiblement alcaline avec passage d'un faible courant électrique à basse température alors que la précipitation des protéines par des sels est beaucoup plus brutale.

Toutefois, il est important de souligner la mise en garde de nombreux biochimistes concernant l'individualité de ces fractions ainsi que l'écrit Enselman : . . . "Par de nombreux procédés tant physiques que chimiques, on peut isoler des groupes protidiques indépendants et originaux. On ne saurait dire si ces groupes protéiques ainsi formés constituent des entités naturelles ou s'ils ne représentent pas plutôt des produits artificiels nés de la dénaturation plus ou moins accentuée que le clivage impose forcément à la molécule si délicate de la protéine . . .". Il semble que ces fractions protidiques, en particulier les globulines, soient unies par des liaisons labiles. Les diverses fractions électrophorétiques du plasma ne sont pas pures; la plupart d'entre elles contiennent des lipides et des hydrates de carbone combinés en tant que groupement prosthétique probablement. La fraction albuminique contient également de la bilirubine. Il a été estimé qu'au moins 50% des lipides et des hydrates de carbone du sérum sont liés aux fractions d'albumine et de gamma-globuline. D'autres substances telles que le calcium, le phosphore, les sulfamides sont liés à l'albumine.

Le taux de protéine dans le plasma peut être calculé d'après la gravité spécifique du plasma. On peut aussi employer la réfractométrie, la calorimétrie et la méthode de Kjeldahl.

La détermination du taux de protéines plasmatiques peut être pratiquée par de nombreuses méthodes; une microméthode développée récemment est très utile lorsque de petites quantités de matériel sont utilisées. La méthode la plus employée actuellement est basée sur la néphélométrie, c'est elle qui est utilisée actuellement au laboratoire central de l'Hôpital cantonal de Genève. Quant à la technique électrophorétique proprement dite, la méthode employée dans ce laboratoire est celle de Grassmann et Hannig (électrophorèse sur papier).

Il est connu que les composants lipofidiques ne sont pas mis en évidence au cours d'une coloration de protéines après une électrophorèse sur papier. Wunderly rapporte que Ott et coll. ont trouvé une baisse de 5,2% pour la bêta-globuline, de 1,1% pour l'alpha-globuline et de 2,2% pour l'alpha-2-globuline par rapport à l'électrophorèse libre. Cependant, les écarts obtenus sont faibles, entre l'électrophorèse libre et sur papier. Les résultats électrophorétiques qui seront présentés dans ce travail sont valables parce que nous ne cherchons pas une identification minutieuse des composantes protéiniques mais la répartition des albumines et des alpha, bêta et gamma-globulines.

b) Considérations physiologiques

Il est généralement admis que c'est le foie qui fabrique l'albumine par les cellules de Kupfer surtout, ainsi que le fibrinogène, alors que ce sont probablement les lymphocytes qui élaborent les globulines. Cette différente provenance a été mise en évidence par les expériences de Elman et Heifetz, qui ont réussi à conserver le taux de globuline, en même temps qu'à réduire l'albumine de 50% chez des chiens au moyen d'un régime très pauvre ayant provoqué une dégénérescence cellulaire hépatique. Une modification globulinique s'obtient par l'ACTH, qui en agissant sur les surrénales affecte la formation de bêta et des gamma-globulines; des injections de cette hormone ou d'hormones surrénaliennes, chez le rat, produisent une hausse de 30% des bêta-globulines et de 70 à 80% des gamma-globulines (White et Dougherty).

Rappelons, maintenant, les fonctions des fractions protidiques plasmatiques:

- 1) le fibrinogène est essentiel à la coagulation sanguine,
- 2) l'albumine et les globulines sont indispensables au maintien de la pression oncotique,
- 3) la viscosité sanguine dépend dans une large mesure des protéines sériques,
- 4) elles contribuent à la régulation acido-basique,
- 5) elles aident à maintenir la stabilité du sang en évitant la formation de rouleaux,
- 6) elles entrent dans la préparation des tréphones de Carrel,

- 7) les gamma-globulines sont essentielles à la formation des anticorps,
- 8) elles constituent enfin une réserve protidique.

Mentionnons encore les récentes données concernant l'électrophorogramme. Nous avons vu que les diverses fractions ne sont pas "pures" au sens chimique du terme: elles contiennent toutes des composés glucidiques, particulièrement les alpha-globulines. Les lipoprotéides, elles, agissent sur l'électrophorogramme libre dans lequel elles représentent un constituant important des groupes alpha et béta (Enselme). Lorsque ces lipoprotéines sont augmentées de façon considérable, elles peuvent fausser la lecture de l'électrophorogramme en accroissant la valeur de ces pics. Enselme conclut: "Il convient de noter l'intérêt tout particulier de l'étude directe des lipogrammes soit après une coloration qui permet simplement de distinguer et de doser séparément le cholestérol et les phospholipides".

c) Considérations cliniques

Les diverses fractions protéiques peuvent varier indépendamment avec ou sans altération des protides totales.

La concentration de fibrinogène est augmentée lors de la grossesse, pendant les menstruations, dans les lésions tissulaires, lors d'un surdosage d'hormone parathyroïdienne, dans les infections aiguës, dans le paludisme et dans bien d'autres affections. Cette fraction protidique est abaissée chez des animaux hépatomisés. Dans de rares cas, elle est congénitalement absente.

Lors d'hémorragies, il se produit une hémodilution, la perte des protéines plasmatiques n'étant compensée que plus tardivement. Au contraire, lors de brûlures étendues, il se produit une hémococoncentration due au passage de liquide provenant du sang dans les tissus. Dans la déshydratation, il se produit naturellement une augmentation relative des protides.

Il est important de distinguer entre une augmentation relative et une augmentation absolue des diverses fractions. Pour déterminer s'il existe une augmentation absolue, il faut calculer le volume total du plasma en mesurant la concentration de la protéine.

Les affections hépatiques fournissent des renseignements intéressants grâce à l'électrophorogramme. Il se produit habituellement une hypo-albuminémie en relation avec l'atteinte des cellules hépatiques. En même temps, les globulines gamma sont augmentées

(surtout dans la cirrhose du foie), vraisemblablement par l'hyperplasie compensatrice du tissu réticulo-endothélial. Les globulines bêta sont aussi augmentées - nous avons relevé précédemment que cette fraction est intimement liée aux lipo-protéides en sorte que l'augmentation qui se produit est probablement due à l'élévation du taux de ces dernières dans le sang. L'hyperglobulinémie est absolue dans ces cas.

Dans la néphrose, on a constaté une hypo-albuminémie due à la fuite de cette protéine à travers les reins, une altération "qualitative et quantitative des lipo-globulines qui fond en seul groupe la plus grande partie des globulines alpha et la totalité des globulines bêta..." (Enselme). Il se produit également une augmentation du fibrinogène que l'on attribue à une hyperperméabilité cellulaire.

On trouve une augmentation des lipo-protéines (globuline bêta) dans l'insuffisance thyroïdienne, dans l'athéro-sclérose et dans l'hypertension maligne étudiée par Lewis et Page avec, en plus, une variation des alpha-globulines. D'après un travail de S. Sol-lens et collaborateurs, la même augmentation des lipo-protéines se retrouve chez des malades diabétiques ayant une atteinte vasculaire.

Le choc post-opératoire a été l'objet d'études approfondies: l'albumine baisse et les alpha-globulines augmentent. Enselman émet l'hypothèse intéressante que la dénaturation des protéines est souvent à l'origine de ces modifications électrophorétiques et il pense que des études dans ce sens pourraient nous fournir des renseignements utiles.

La tuberculose a été étudiée par de nombreux auteurs, on trouve habituellement qu'il se produit un accroissement des globulines alpha au fur et à mesure que la maladie progresse, tandis que l'albumine décroît. La globuline gamma augmente également sans qu'on ait pu toutefois établir une relation entre des éventuels anticorps spécifiques et cette élévation. Alors que dans la plupart des maladies infectieuses, l'élévation des gamma globulines est bien en relation avec des anticorps.

Le myélome multiple pose des problèmes non résolus: il se produit au cours de la maladie des protéines anormales. L'hyperprotéïnémie peut être due à l'augmentation des globulines gamma, ce qui est le plus fréquent et que l'on appelle le myélome gamma, alpha et bêta. C'est particulièrement, dans cette maladie que l'hypothèse d'Enselme concernant la dénaturation des protéines est susceptible de fournir la clef du problème.

INFECTION DANS LE DOMAINE O.R.L. :

Surjan a étudié les électrophorogrammes des cas suivants :

Esquinancies	15 cas
Sinusites maxillaires . . .	9 cas
Otites aiguës	21 cas
Méningites otogènes	3 cas
Abcès cérébraux	1 cas
Cancers du larynx	16 cas

Dans les esquinancies, furoncles du nez et abcès du larynx, l'altération la plus marquante était une augmentation des gamma-globulines, quelquefois allant jusqu'au double de la normale. Des résultats semblables ont été publiés par Hashimoto et s'expliquent facilement. Dans les sinusites maxillaires et dans les polyposes nasales les albumines augmentaient de même que les alpha 2, bêta et gamma-globulines.

Surjan note toutefois que dans ces dernières affections Hashimoto avait trouvé une diminution des globulines. Une augmentation des gamma-globulines dans le liquide contenu dans les polypes nasaux a été mise en évidence par Bersal et Ohlagen.

Dans les otites et mastoïdites, Surjan a trouvé :

- augmentation modérée des gamma-globulines,
- augmentation importante des alpha-globulines et surtout des alpha₂-globulines.

Selon Hartmann, des quantités accrues d'alpha₂-globulines se voient dans les infections aiguës alors que dans les infections chroniques, l'augmentation porte sur les gamma-globulines.

Cancers du larynx

Dans ses cas, Surjan a constaté une augmentation modérée des α_2 et des γ -globulines :

	<u>Sérum</u> <u>normal</u>	<u>Carcinome</u> <u>laryngé</u>	<u>Récidives</u>
Albumine	57,5	44,0	27,0
Alpha ₁ -globulines	4,0	4,0	9,0
Alpha ₂ -globulines	7,9	13,5	12,8
Béta-globulines	12,6	11,7	19,4
Gamma-globulines	18,0	26,8	31,8

(Valeurs moyennes en %)

Surjan rapporte que Knedel et Zettel ont trouvé des résultats semblables dans le cancer pulmonaire. Dans les cas avancés avec récurrence, les γ -globulines étaient présentes en quantités accrues.

Une étude approfondie portant sur 20 cas de tumeurs laryngées a été effectuée par Cancillo. Des électrophorèses ont été pratiquées dans certains cas avant et après les interventions laryngées.

Résultats :

- 1) Diminution de l'albumine dans la plupart des cas.
- 2) Alpha-globulines : augmentées dans 8 cas après l'intervention et diminution dans 5 cas.
- 3) Béta-globulines : diminuées dans 10 cas, augmentées dans 4 cas.
- 4) Gamma-globulines : augmentées dans 6 cas, diminuées dans 9 cas.

Les taux protéiniques oscillaient entre 8,3 et 5,31 avec une moyenne de 6,48 (une hypoprotéinémie légère prédominait donc). Après les opérations laryngées, les protéines avaient tendance à baisser pour s'élever par la suite.

Dans les carcinomes gastriques et bronchiques, la diminution des albumines a aussi été relevée (de même que dans toutes les maladies chroniques : Seibert, Chow et Shedlowsky, etc.). Augmentation des α -globulines (Homburger et Young).

258 patients atteints de tumeurs malignes très variées

ont été examinés de ce point de vue par Mider-Alling et Norton.
Résultats :

- 1) Protides totaux : pas de modification notable.
- 2) Diminution de l'albumine. Les diminutions les plus marquées se rencontrent dans les cas avancés.
- 3) Alpha-1 et alpha-2-globulines : augmentées.
- 4) Fibrinogène : augmenté
- 5) Béta-globulines : résultat inconstant.

En conclusion, les électrophorogrammes de cancéreux révèlent dans la plupart des cas une diminution des albumines et une élévation de quelques fractions globuliniques, mais comme pour les autres maladies, rien de spécifique, n'a pu être démontré. Les résultats sont surtout intéressants au point de vue théorique et permettent de suivre l'évolution d'une affection tumorale par ses répercussions sériques.

III. CAS CLINIQUES

Sur 24 patients de la Clinique O.R.L. de l'Hôpital cantonal de Genève dont 23 étaient des hommes, tous atteints de néoplasies, nous avons comparé les valeurs des différentes composantes sanguines. Nous nous sommes particulièrement attachés à étudier les variations du taux protéinique suivant l'évolution du processus cancéreux, le type de néoplasie, la radiothérapie.

Nous rappellerons d'abord les valeurs normales des différentes fractions protidiques.

Protéines totales sériques	:	6,37 - 7,7	gr %
Albumine	:	3,5 - 3,85	"
alpha ₁ globuline	:	0,28 - 0,56	"
alpha ₂ globuline	:	0,56 - 0,84	"
béta globuline	:	0,77 - 0,98	"
gamma globuline	:	1,26 - 1,54	"
Globulines totales	:	3,15 - 3,50	"

CAS I. : Mr Cha..., 56 ans, atteint d'un carcinome du larynx et de l'hypopharynx avec adénopathie cervicale, traité par une laryngectomie totale avec évidemment ganglionnaire suivie de radiothérapie. Un an plus tard, lors d'une récurrence, le malade étant alors cachectique, l'électrophorèse est pratiquée.

Protéines totales sériques	:	7,5
Albumine	:	2,42
alpha ₁ globuline	:	0,55
alpha ₂ globuline	:	1,09
béta globuline	:	1,11
gamma globuline	:	2,33
Globulines totales	:	5,08

Les autres examens :

Sédimentation	: 75/114
Hématies	: 3.700.000
Leucocytes	: 8.150

L'électrophorèse montre une diminution des albumines et une augmentation des globulines totales particulièrement des α_2 , β et γ .

CAS II. : Mr Ma..., 76 ans, atteint d'un carcinome de la base de la langue et de l'hypopharynx avec adénopathie cervicale, traité par la radiothérapie et des aiguillages de radium ayant amené une régression de la tumeur.

Protéines totales sériques	: 7,6
Albumine	: 2,82
α_1 globuline	: 0,76
α_2 globuline	: 1,18
β globuline	: 1,34
γ globuline	: 1,49
Globulines totales	: 5,08

Sédimentation	: 58/90
Hématies	: 3.500.000
Leucocytes	: 5.000

De même que dans le cas précédent, on note une diminution des albumines ainsi qu'une augmentation des globulines mais plus considérable. L'augmentation ne touche pas exactement les mêmes fractions; ici, l'élévation a lieu sur les globulines α_1 , α_2 et β .

CAS III.: Mr Gac..., 76 ans, atteint d'un carcinome de la base de la langue et de l'amygdale, traité sans résultat par la radiothérapie. L'électrophorèse est faite quand le malade est cachectique.

Protéines totales sériques	: 5,8
Albumine	: 2,10
α_1 globuline	: 0,86
α_2 globuline	: 0,92
β globuline	: 0,78
γ globuline	: 1,14
Globulines totales	: 3,70

Sédimentation	: 66/99
Hématies	: 3.400.000
Leucocytes	: 5.350

Il y a une baisse des protéines totales portant sur-tout les albumines, cependant que les globulines α_1 sont augmentées.

CAS IV. : Mme Cur..., 62 ans, atteinte d'un carcinome de l'utérus irradié suivi de métastase médiastinale ayant nécessité une gastrostomie. La malade est cachectique.

Protéines totales sériques	: 6,7
Albumine	: 2,01
α_1 globuline	: 0,45
α_2 globuline	: 0,76
béta globuline	: 0,83
gamma globuline	: 2,67
Globulines totales	: 4,69

Sédimentation	: 89/118
Hématies	: 3.610.000
Leucocytes	: 6.250

Ici encore, on note une importante baisse des albumines et une augmentation des globulines portant sur les gamma-globuline, dans un cas très défavorable.

CAS V. : Mr Rab..., 52 ans, atteint d'un carcinome du plancher buccal accompagné d'adénopathies cervicales traité sans succès par la radiothérapie.

L'électrophorèse est pratiquée, le malade est cachectique.

Protéines totales sériques	: 6,3
Albumine	: 2,10
α_1 globuline	: 0,68
α_2 globuline	: 1,12
béta globuline	: 1,51
Globulines totales	: 4,20

Sédimentation	: 80/120
Hématies	: 3.100.000
Leucocytes	: 5.350

A nouveau, chez un malade cachectique, une grosse

baisse des albumines est à noter, ainsi qu'une augmentation des globulines : alpha 1 et 2 et gamma.

CAS VI. : Mr Bes..., 55 ans, souffrant d'un carcinome de l'épiglotte et du larynx avec adénopathies cervicales chez qui, le traitement radiothérapique a été sans succès. Plusieurs électrophorèses ont été pratiquées : la seconde lorsque le malade était cachectique. Une électrophorèse du liquide céphalo-rachidien a été faite en même temps que la première électrophorèse sérique.

Protéines totales sériques	: 7,6	8,3
Albumine	: 2,0	2,38
alpha ₁ globuline	: 0,46	0,56
alpha ₂ globuline	: 0,88	0,97
béta globuline	: 1,48	1,37
gamma globuline	: 2,78	3,02
Globulines totales	: 5,60	5,92

Sédimentation	: 66/94	86/121
Hématies	: 3.820.000	3.890.000
Leucocytes	: 8.500	5.800

La baisse des albumines est encore nette, ici. L'augmentation des protéines totales est encore plus marquée lorsque le patient est cachectique. Aux deux périodes, l'élévation du taux des béta et gamma globulines est absolu.

Voici maintenant le résultat de l'électrophorèse du liquide céphalo-rachidien :

Protéines totales	: 0,03 gr %
Albumine V	: 5,75
Albumine	: 35,3
alpha ₁ globuline	: 10,6
alpha ₂ globuline	: 8,15
béta globuline	: 13,9
gamma globuline	: 14,2
Globulines totales	: 48,95

Chlore et sucre	: normal
Pas d'éléments	

De même que l'électrophorèse sérique, l'électrophorèse du liquide céphalo-rachidien révèle une baisse des albumines et une augmentation des globulines alpha₁.

CAS VII. : Mr Gri..., 57 ans, atteint d'un carcinome de l'hypopharynx avec adénopathies cervicales, sur lequel la radiothérapie a été sans effet.

Protéines totales sériques	: 5,9
Albumine	: 2,3
Globulines totales	: 3,6
Sédimentation	: 80/118
Hématies	: 2.690.000
Leucocytes	: 8.850

Dans ce cas très avancé, il y a baisse des protéines totales en particulier des albumines sans nette augmentation des globulines.

CAS VIII. : Mr Wyt..., 76 ans, atteint d'un réticulo-sarcome du pharynx que fit fondre la radiothérapie. Deux électrophorèses, à deux mois de distance ont été faites, la seconde quand le malade allait moins bien.

Protéines totales sériques	: 6,2	7,0
Albumine	: 2,98	2,88
alpha ₁ globuline	: 0,41	0,62
alpha ₂ globuline	: 0,71	0,96
béta globuline	: 0,77	1,01
gamma globuline	: 1,26	1,53
Globulines totales	: 3,22	4,12
Sédimentation	: 23/51	24/45
Hématies	: 4.500.000	4.100.000
Leucocytes	: 8.500	5.500

Il est intéressant de noter dans ce cas de réticulo-sarcome le peu de changement que subit la formule protéinique: la baisse des albumines est légère, et l'augmentation habituelle des globulines porte sur les alpha-globulines seulement lorsque le malade est plus mal.

CAS IX : Mr Sap..., 68 ans, souffrant d'un carcinome du sinus piriforme. La radiothérapie provoqua une fonte de la tumeur.

Protéines totales sériques	: 6,2
Albumine	: 3,38
alpha ₁ globuline	: 0,45
alpha ₂ globuline	: 0,70

béta globuline	: 0,78
gamma globuline	: 1,29
Globulines totales	: 3,22
Sédimentation	: 52/86
Hématies	: 4.290.000
Leucocytes	: 3.800

Ce cas est à rapprocher du précédent car, à nouveau, la bénignité relative de l'évolution s'accompagne d'une courbe électrophorétique se maintenant dans des valeurs normales.

CAS XI. : Mr Dup..., 65 ans, atteint d'un carcinome du larynx, traité par laryngectomie suivie de radiothérapie.

Protéines totales sériques	: 6,5
Albumine	: 3,13
alpha ₁ globuline	: 0,47
alpha ₂ globuline	: 0,58
béta globuline	: 0,94
gamma globuline	: 1,38
Globulines totales	: 3,37
Sédimentation	: 8/22
Hématies	: 4.290.000
Leucocytes	: 5.400

Cette courbe, relativement peu modifiée, de même que celle de l'électrophorèse du liquide céphalo-rachidien pratiquée en même temps, accompagne à nouveau un cas favorable (pas de signe de récurrence après une année).

CAS XII. : Mr Ros..., souffrant d'un carcinome de la langue dont l'aiguillage au radium fit régresser la tumeur.

Protéines totales sériques	: 6,6
Albumine	: 3,04
alpha ₁ globuline	: 0,48
alpha ₂ globuline	: 0,80
béta globuline	: 0,77
gamma globuline	: 1,51
Globulines totales	: 3,56
Sédimentation	: 7/17
Globules rouges	: 4.680.000
Leucocytes	: 6.700

Courbe presque normale chez un malade qui va bien.

CAS XIII. : Mr Gris..., 68 ans, atteint d'un carcinome du larynx, traité par une laryngectomie totale et la radiothérapie. Pas de signes de récidence depuis 3 ans.

Protéines totales sériques	: 8,1
Albumine	: 3,35
alpha ₁ globuline	: 0,53
alpha ₂ globuline	: 0,97
béta globuline	: 1,20
gamma globuline	: 2,05
Globulines totales	: 4,75
Sédimentation	: 114/127
Hématies	: 3.700.000
Leucocytes	: 9.050

Dans ce cas pourtant favorable, la courbe est modifiée: augmentation des protéines totales, légère baisse des albumines. C'est surtout l'élévation du taux globulinique très marqué qui pourrait parler, en considérant la sédimentation et le nombre de leucocytes, en faveur d'un processus inflammatoire.

CAS XIV. : Mr Rob..., 19 ans, ayant un fibrome rhino-pharyngé des adolescents, avec une atteinte du chiasma et suspicion d'atteinte hypophysaire. Traitement radiologique ayant fait régresser la tumeur et traitement à la cortisone. Deux courbes ont été pratiquées, la seconde 10 mois plus tard alors que l'état du malade est beaucoup amélioré.

Protéines totales sériques	: 7,9	7,2
Albumine	: 4,04	3,55
alpha ₁ globuline	: 0,53	0,44
alpha ₂ globuline	: 0,91	0,76
béta globuline	: 1,03	0,79
gamma globuline	: 1,39	1,66
Globulines totales	: 3,86	3,65
Sédimentation	: 9/21	4/10
Hématies	: 4.250.000	4.140.000
Leucocytes	: 6.900	4.500

Il est frappant de constater que, lorsque le malade allait assez mal, le taux des différentes protéines était presque normal : légère augmentation des albumines et des globulines totales. La seconde électrophorèse faite quand le malade était bien, est tout à fait normale.

En même temps que la première électrophorèse sérique, le liquide céphalo-rachidien a été étudié.

Protéines totales	: 0,06 %
Albumine V	: 2,65
Albumine	: 51,5
alpha ₁ globuline	: 8,5
alpha ₂ globuline	: 8,05
béta globuline	: 17,25
gamma globuline	: 12,15
Globulines totales	: 45,95

11 éléments
Sucre et chlore : normaux

Cette courbe montre une légère augmentation des albumines et des béta-globulines.

CAS XV. : Mr Machl..., 59 ans, atteint d'un carcinome de l'amygdale traité par l'exérèse, suivie de radiothérapie.

Protéines totales sériques	: 6,1
Albumines	: 3,23
alpha ₁ globuline	: 0,45
alpha ₂ globuline	: 0,65
béta globuline	: 0,72
gamma globuline	: 1,03
Globulines totales	: 2,87

Sédimentation : 25/51
Hématies : 4.320.000
Leucocytes : 7.400

La courbe électrophorétique sérique montre une baisse des albumines ainsi que des béta- et gamma-globulines, alors que la courbe du liquide céphalo-rachidien, faite en même temps, est dans les limites normales.

CAS XVI. : Mr Den..., 74 ans, atteint d'un carcinome du sinus piriforme que la radiothérapie fit fondre.

Protéines totales	: 6,8	6,8
Albumine	: 2,87	3,11
alpha ₁ globuline	: 0,57	0,54
alpha ₂ globuline	: 0,62	0,70
béta globuline	: 1,04	0,84

gamma globuline	: 1,70	1,64
Globulines totales	: 3,93	3,69
Sédimentation	: 28/58	36/67
Hématies	: 3.600.000	4.210.000
Leucocytes	: 7.400	5.100

On remarque une légère baisse des albumines moins marquée dans la seconde électrophorèse et une augmentation des bêta- et gamma-globulines. C'est un cas favorable, sans signes de récidence.

CAS XVII. : Mr Jov..., 62 ans, atteint d'un carcinome du repli ary-épiglottique, ayant subi de la radiothérapie préopératoire, lors de l'électrophorèse. C'est un éthylique dont les fonctions hépatiques sont troublées, ce que montre l'électrophorèse.

Protéines totales	: 8,1
Albumine	: 3,06
alpha ₁ globuline	: 0,54
alpha ₂ globuline	: 0,64
bêta globuline	: 1,42
gamma globuline	: 2,44
Globulines totales	: 5,04
Sédimentation	: 16/42
Hématies	: 4.400.000
Leucocytes	: 6.400

Les globulines sont très augmentées alors que les albumines sont abaissées ce qui cadre avec la cirrhose hépatique.

CAS XVIII. : Mr Aeg..., ayant un carcinome de l'ethmoïde, opéré et irradié sans succès, accompagné de métastases généralisées et d'une réaction méningée. Seule l'électrophorèse du liquide céphalo-rachidien a été pratiquée.

Protéines totales	: 0,059 gr %
Albumine V	: 2,10
Albumine	: 46,6
alpha ₁ globuline	: 10,47
alpha ₂ globuline	: 1,12
bêta globuline	: 10,48
delta globuline	: 3,85
gamma globuline	: 15,45

Sédimentation	: 34/64
Hématies	: 4.000.000
Leucocytes	: 5.350

Il y a une baisse des albumines et des bêta-globulines du liquide céphalo-rachidien.

CAS XIX. : Mr Roch..., 66 ans, atteint d'un carcinome du larynx avec adénopathies cervicales, qui avait refusé tout traitement, 2 ans auparavant. Est amené d'urgence à l'hôpital en état d'asphyxie. Une trachéotomie est pratiquée, puis un traitement aux rayons X.

Protéines totales	: 6,5
Albumine	: 2,59
alpha ₁ globuline	: 0,53
alpha ₂ globuline	: 0,81
bêta globuline	: 0,94
gamma globuline	: 1,63
Globulines totales	: 3,91
Sédimentation	: 35/63
Hématies	: 3.610.000
Leucocytes	: 4.100

Il y a une baisse des albumines et une augmentation des gamma-globulines.

CAS XX. : Mr Pero..., 55 ans, atteint d'un carcinome de l'ethmoïde excisé puis traité à la radiothérapie, n'ayant pas montré de signes de récurrence depuis 2 ans. Le malade est un cirrhotique.

Protéines totales sériques	: 6,5
Albumine	: 2,46
alpha ₁ globuline	: 0,48
alpha ₂ globuline	: 0,81
bêta globuline	: 1,08
gamma globuline	: 1,69
Globulines totales	: 4,04
Sédimentation	: 30/57
Globules rouges	: 3.500.000
Leucocytes	: 6.400

Comme chez l'autre éthylique, il y a une inversion du rapport albumine/globuline.

CAS XXI. : Mr Bern..., 52 ans, atteint d'un carcinome du larynx et du sinus piriforme traité par une laryngectomie totale suivie de radiothérapie. L'électrophorèse a été faite après l'opération.

Protéines totales sériques	: 7,7
Albumine	: 2,86
alpha ₁ globuline	: 0,67
alpha ₂ globuline	: 0,84
béta globuline	: 0,98
gamma globuline	: 2,35
Globulines totales	: 4,84
Sédimentation	: 20/45
Hématies	: 4.180.000
Leucocytes	: 7.100

Voici un cas cliniquement défavorable qui présente, comme nous l'avons déjà remarqué, une baisse très marquée des albumines (2,86 au lieu de 3,6) et une augmentation très nette des gamma-globulines ce qui amène naturellement une inversion du rapport albumine/globuline.

CAS XXII. : Mr Pap..., 47 ans, atteint d'un carcinome de l'amygdale accompagné de métastases ganglionnaires cervicales, traité par radiothérapie, aiguillage au radium, évidemment ganglionnaire. La prise de sang a été pratiquée lors d'un nouveau séjour pendant lequel une gastrotomie fut faite par suite de récidive.

Protéines totales sériques	: 6,8
Albumine	: 3,11
alpha ₁ globuline	: 0,51
alpha ₂ globuline	: 0,79
béta globuline	: 0,79
gamma globuline	: 1,60
Globulines totales	: 3,69
Sédimentation	: 55/87
Hématies	: 3.760.000
Leucocytes	: 12.000

Avec un si mauvais état général, on trouve à nouveau, une baisse des albumines et une augmentation des globulines.

CAS XXIII.: Mr Mer..., 62 ans, atteint d'un carcinome du sinus piri-forme. L'électrophorèse a été pratiquée à la fin de la radiothérapie préopératoire.

Protéines totales sériques	: 6,7
Albumine	: 2,88
alpha ₁ globuline	: 0,52
alpha ₂ globuline	: 0,82
béta globuline	: 0,83
gamma globuline	: 1,65
Globulines totales	: 3,82
Sédimentation	: 30/57
Hématies	: 4.120.000
Leucocytes	: 6.500

Malgré un assez bon état général, on note une baisse des albumines et une augmentation des globulines.

CAS XXIV. : Mr Ober..., 58 ans, atteint d'un carcinome du sinus piri-forme traité par une forte radiothérapie (28,000 r). Une gastrotomie fut rendue obligatoire par une récédive, un an plus tard. Le malade est en état de cachexie, lors de la prise de sang, de la seconde électrophorèse.

Protéines totales sériques	: 6,3	7,4
Albumine	: 2,32	2,32
alpha ₁ globuline	: 0,64	0,69
alpha ₂ globuline	: 0,86	1,04
béta globuline	: 1,05	0,98
gamma globuline	: 1,43	2,37
Globulines totales	: 3,98	5,08
Sédimentation	: 55/87	82/118
Hématies	: 3.150.000	3.360.000
Leucocytes	: 10.700	10.850

On note une baisse des albumines et une augmentation des alpha et béta globulines dans les 2 électrophorèses, avec, en plus une élévation considérable des gamma globulines dans la seconde. L'électrophorèse du liquide céphalo-rachidien pratiquée avec le premier examen sanguin révèle la même modification que l'électrophorèse sanguine, soit une baisse des albumines et diminution des globulines alors que les protides totaux, le chlore, le sucre et les éléments de liquide ne sont guère modifiés.

IV. CONCLUSIONS

En considérant les différents facteurs sanguins et l'évolution des carcinomes du larynx et de l'hypopharynx, nous remarquons :

- A. Réaction cellulaire : un carcinome non traité est toujours infecté et présente une importante élévation des globules blancs, alors qu'un carcinome soigné par la radiothérapie s'accompagne d'une baisse des globules blancs et rouges. Les prises de sang effectuées peu avant la mort révèlent une forte augmentation du taux de leucocytes et une diminution des hématies.
- B. Réaction plasmatique : 1) Méthodes d'examens sanguins classiques: les modifications les plus frappantes sont l'accélération considérable de la vitesse de sédimentation et la baisse du taux des protéines plasmatiques.
2) Au moyen de l'électrophorèse sur papier du sérum sanguin, les diverses fractions des protéines sanguines révèlent une altération précoce des rapports entre les fractions protéiniques plutôt qu'une baisse du taux des protéines totales. On constate :
 - a) une hypoalbuminémie, particulièrement marquée chez les malades cachectiques (cas 3,5,6,7, et 18) et probablement en rapport avec la dénutrition.
 - b) une hyperglobulinémie avec inversion du rapport albumine/globuline dans 21 de nos 24 cas. Nos patients présentant des néoplasies très malignes (1,5,6,13,17,18,19,21,24) montrent une plus importante élévation du taux des globulines.

Les altérations les plus frappantes touchent les gamma-globulines. Cette élévation presque constante des gamma-globulines représente-t-elle la réaction de l'organisme à la destruction protidique produite par la tumeur, à la surinfection et à la formation des anticorps ou à un facteur endocrinien tel que le stress ?

Il est probable que l'élévation du taux de gamma-globulines est produite par une association des facteurs décrits.

Les alpha₂ et les béta-globulines ne sont que légèrement augmentées. Quant aux alpha₁ - globulines, elles ne subissent pas d'altération sauf dans le cas de réticulo-sarcome de notre série où toutes les fractions étaient élevées de façon égale.

Ces résultats sont en général conformes à ceux de la littérature. Il est intéressant de relever que le taux total des protides est relativement peu touché malgré la gravité de l'état de plusieurs de nos malades, la baisse des albumines étant compensée par l'élévation de fractions globuliniques. Soulignons à nouveau que ces données ne sont pas spécifiques mais qu'elles permettent de suivre les répercussions sériques de l'évolution tumorale.

Rappelons aussi les résultats obtenus par l'électrophorèse du liquide céphalo-rachidien : la ponction lombaire pratiquée chez 8 malades a révélé des taux normaux de protéines, d'éléments, de sucre et de chlorures chez 6 d'entre eux. Cependant l'électrophorogramme montrait une modification des fractions protidiques allant habituellement de pair avec les variations sanguines (cas, 6,8,9,11,15, 16 et 24) : baisse des albumines et hausse des globulines.

V. BIBLIOGRAPHIE

- 1) ABRAMSON, H.A., MOYER, L.S. et GORIN, M.H.: Electrophoresis of Proteins. Rheinhold, New York 1942.
- 2) ALEXANDER, A.E. et JOHNSON, P.: Colloid I, Oxford 1949.
- 3) BERDAL et OHLAGEN: Excerpta Red. 11: 177, 19153.
- 4) BLOCK, R.J., DURRUM, E.L. et ZWEIG, G.: A Manuel of Paper Chromatography and Paper Electrophoresis. Academic Press inc., New York, 1955.
- 5) CANCIULLO, J.: Ricerche elettroforesiche sulla proteine del plasma nei vertari di neoplasie maligne della laringe. Oto-Rhino-laring. italiana 24: 1, 1956.
- 6) ENSELME, J. et DREYFUS, J.Cl.: Sémiologie électrophorétique. Editions Canugli, Lyon, 1955.
- 7) KENDALL, J. et CLARK, B.L.: Proc. Natl. Acad. Sci. Wash. II: 393, 1925.
- 8) KENDALL, J. et WHITE, J.F.: ibid. 10: 458, 1924
- 9) KUNKEL, H.: Methods of Biochemical Analysis, Glick I-page 141, Interscience, New York, 1954.
- 10) KUNKEL, H. et SLATER, R.: J. Clin. Inves. 31: 677, 1952.
- 11) KUNKEL, H. et TISELIUS, A.: J. Gen. Physiol. 35: 89, 1951.
- 12) HARTMANN : Helv. Med. Acta 19: 97, 1952.
- 13) HAUGAARD, G. et KRONER, T.D.: Arch. Biochem. and Phys. 34: 121, 1951
- 14) HASHIMOTO : Dans Surjan.
- 15) LEDERER, M.: An Introduction to Paper Electrophoresis and Related Methods. Elsevier, Amsterdam 1955.

- 16) LODGE, O.: Brit. Ass. Reports 38, 1886.
- 17) LEWIS et PAGE : Journ. Exper. Med. 86: 185, 1947.
- 18) MARTIN, A.J.P. et SYNGE, R.L.M.: Advances in Proteine Chem. 2, 1945.
- 19) MICHALEC, C. et HAIS, I.M.: Chem. Listy 47: 284, 1953.
- 20) SVENSON, H.: Acta Chem. Scand. 4: 399 et 1329, 1950.
- 21) SVENSON, H.: Acta Chem. Scand. 5: 72, 1301, 1410, 1951.
- 22) SVENSON, H.: Advances in Protein Chemistry 4: 251, 1948.
- 23) STRAIN, H. et SATO, T.r.: Chem. and Eng. News 32: 1190, 1954.
- 24) SURJAN, L.: Paper electrophoresis in Oto-laryngological Investigation. Acta Oto-laryng. 46: 542, 1956.
- 25) TISELIUS, A. et FLODIN, P.: Advances in Protein Chemistry 8: 461, 1953.
- 26) TISELIUS, A.: Scientia 45: 163, 1951.
- 27) TISELIUS, A.: Rendiconti dell'Istituto Superiore di Sanita 13: 916, 1950.
- 28) TISELIUS, A. et CRAMER, H.D.: Biochem. Z. 320: 273, 1950.
- 29) TURBA, F. et ENENKEL, H.: Naturwiss. 37: 93, 1950.
- 30) WIELAND, T. et FISCHER, E.: Naturwiss. 35: 29, 1948.
- 31) WUNDERLY, Ch.: Chimia 7: 145, 1943.
- 32) WUHRMANN, F.: Schweiz. Rundschau f. Med. 37: 830-832, 1955.

